

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Risankizumab (Skyrizi®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE	15
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der RCT SEQUENCE.....	26
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	Abdominale Schmerzen (Abdominal Pain)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drugs)
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen (International Classification of Diseases – German Modification)
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MC	Morbus Crohn
MCS	Mental Health Component Summary Score
MTX	Methotrexat
MWD	Mittelwertdifferenz
n. a.	Nicht verfügbar
PCS	Physical Health Component Summary Score
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes)
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
s.c.	Subkutan
SF	Stuhlfrequenz
SF-36	Short Form-36
SUE	Schwerwiegendes UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
TB	Tuberkulose
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	UE von speziellem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Anschrift:	Knollstraße 67061 Ludwigshafen am Rhein

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Risankizumab
Handelsname:	Skyrizi®
ATC-Code:	L04AC18
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42759
Pharmazentralnummer (PZN)	16902087, 16902070, 18065023, 18065017
ICD-10-GM-Code	K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus C] (K50.0, K50.1, K50.8-, K50.9)
Alpha-ID	1 I5643 K50.0 Crohn-Ileitis 1 I5642 K50.0 Crohn-Krankheit des Dünndarmes 1 I87833 K50.0 Crohn-Krankheit des Duodenums 1 I87846 K50.0 Crohn-Krankheit des Ileums 1 I87848 K50.0 Crohn-Krankheit des Jejunums 1 I87894 K50.0 Enteritis regionalis des Duodenums 1 I87847 K50.0 Enteritis regionalis des Ileums 1 I87849 K50.0 Enteritis regionalis des Jejunums 1 I16942 K50.0 Ileitis diffusa 1 I16938 K50.0 Ileitis regionalis 1 I16939 K50.0 Ileitis segmentalis 1 I16941 K50.0 Ileitis terminalis 1 I5644 K50.0 Ileitis ulcerosa chronica stenosans 1 I5645 K50.0 Morbus Crohn des Dünndarmes 1 I91437 K50.0 Regionale Dünndarmenteritis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	<p>1 I91481 K50.0 Regionale Ileumentzündung 1 I91480 K50.0 Terminale Ileumentzündung 1 I5649 K50.1 Colitis granulomatosa 1 I26050 K50.1 Colitis granulomatosa regionalis 1 I26051 K50.1 Colitis gravis regionalis 1 I26049 K50.1 Colitis regionalis 1 I5646 K50.1 Crohn-Krankheit des Dickdarmes 1 I87895 K50.1 Crohn-Krankheit des Kolons 1 I87851 K50.1 Crohn-Krankheit des Rektums 1 I87850 K50.1 Enteritis regionalis des Dickdarmes 1 I87896 K50.1 Enteritis regionalis des Kolons 1 I87852 K50.1 Enteritis regionalis des Rektums 1 I74929 K50.1 Granulomatöse Kolitis 1 I5648 K50.1 Kolonenteritis 1 I5650 K50.1 Morbus Crohn des Dickdarmes 1 I5647 K50.1 Morbus Crohn des Kolons 1 I5651 K50.1 Morbus Crohn des Rektums 0 I5652 K50.8 Enteritis des Dünndarmes und des Kolons 1 I115933 K50.80 Crohn-Krankheit des Magens 1 I115934 K50.81 Crohn-Krankheit der Speiseröhre 1 I87913 K50.82 Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes 1 I99515 K50.82 Crohn-Krankheit des Dünndarmes und des Dickdarmes mit Abszess 1 I87914 K50.82 Enteritis regionalis des Dünndarmes und des Dickdarmes 1 I18513 K50.9 Crohn-Krankheit 1 I66702 K50.9 Crohn-Krankheit mit Abszess 1 I18514 K50.9 Enteritis regionalis 1 I18516 K50.9 Enteritis segmentalis 1 I86992 K50.9 Granulomatöse Enteritis 1 I18515 K50.9 Ileocolitis regionalis 1 I18518 K50.9 Morbus Crohn 1 I70685 K50.9 Regionale Enteritis 1 I18517 K50.9 Regionale Ileokolitis</p>
<p>ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; ICD-10-GM: Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme mit den deutschen Modifikationen; PZN: Pharmazentralnummer</p>	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.	21.11.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	26.04.2019
Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	15.11.2021
DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Gesamtpopulation (Zielpopulation)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	
	Population A (Fragestellung 1)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)
	Population B (Fragestellung 2)	
Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder <u>Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</u>	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>MC: Morbus Crohn; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) wurde in einem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 30. September 2021 (Beratungsanforderung: 2021-B-230) festgelegt. Die Festlegung der ZVT in der vorliegenden Indikation war zuvor bereits Gegenstand zweier Beratungsgespräche mit dem G-BA (am 28. Juli 2016 [Beratungsanforderung: 2016-B-013] und am 03. März 2017 [Beratungsanforderung: 2016-B-184]).

Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Fragestellung 1: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population A)

Für Fragestellung 1 wurde keine Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT identifiziert. Ein Zusatznutzen wird für Population A daher nicht beansprucht. Anhand der Zulassungsstudien ADVANCE und FORTIFY wurde belegt, dass Risankizumab für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC) sowohl in der Induktions- als auch Erhaltungstherapie eine wirksame und gut verträgliche Therapie ist. Bei der Gesamtpopulation (bionative und -erfahrene Patienten) sowie bei bionativen Patienten (Population A) wurde unter der Therapie mit Risankizumab, in den primären Therapiezielen klinische Remission und Mukosaheilung, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung gegenüber Placebo erzielt. Zudem konnte in der Gesamtpopulation eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo erzielt werden. Risankizumab zeigte sowohl für bionative als auch -erfahrene Patienten ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil und war allgemein gut verträglich.

Fragestellung 2: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population B)

Für Fragestellung 2 liegt mit der Studie SEQUENCE Evidenz für einen direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Die Studie SEQUENCE ist eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene aktivkontrollierte Phase-III-Studie der Evidenzstufe 1b. Mit der Studie SEQUENCE erfolgt ein direkter Vergleich von Risankizumab gegenüber der ZVT Ustekinumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Population B). Ustekinumab wurde in der Studie SEQUENCE entsprechend dem Versorgungsstandard mit einer zugelassenen Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen verabreicht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig bewertet. Der Einfluss der teilweise fehlenden Verblindung sowie weiterer Aspekte auf eine mögliche Verzerrung wird auf Endpunktebene behandelt.

Zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt.

Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers liegt ein präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 (Interim Lock 1) vor. Die Ergebnisse werden nachfolgend in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 24 und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinische Remission					
<i>CDAI klinische Remission</i>					
CDAI < 150	75/128 (58,6)	54/137 (39,5)	RR: 1,44 [1,12; 1,87] p = 0,0048	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
<i>Steroidfreie klinische Remission</i>					
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	69/128 (53,9)	45/137 (33,0)	RR: 1,60 [1,20; 2,13] p = 0,0015		
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	61/128 (47,5)	44/137 (32,2)	RR: 1,41 [1,04; 1,91] p = 0,0274		
<i>PRO-2 Remission</i>					
PRO-2 Remission	66/128 (51,4)	50/137 (36,5)	RR: 1,35 [1,02; 1,78] p = 0,0361		
Steroidfreiheit					
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	120/128 (93,8)	108/137 (78,8)	RR: 1,14 [1,04; 1,25] p = 0,0072	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinisches Ansprechen/Symptomatik					
ACDAI 100					
Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	90/128 (70,3)	68/137 (49,9)	RR: 1,35 [1,10; 1,66] p = 0,0035	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Ergänzend: Veränderung des CDAI gegenüber Baseline	104	101	MWD: -43,21 [-65,06; -21,36] p = 0,0001 Hedges' g: -0,48 [-0,76; -0,202] p = 0,0007		
PRO-2 Ansprechen					
Klinisches Ansprechen PRO-2	89/128 (69,5)	79/137 (57,8)	RR: 1,15 [0,96; 1,38] p = 0,1324		
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	87/128 (67,9)	74/137 (54,1)	RR: 1,20 [0,99; 1,45] p = 0,0660		
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	87/128 (67,9)	68/137 (49,7)	RR: 1,33 [1,08; 1,63] p = 0,0079		
Ergänzend: Veränderung des PRO-2 gegenüber Baseline	101	100	MWD: -4,00 [-5,84; -2,15] p < 0,0001 Hedges' g: -0,53 [-0,81; -0,25] p = 0,0002		
Stuhlfrequenz (SF)					
SF (Verringerung ≥ 15 %)	72/128 (56,1)	47/137 (34,4)	RR: 1,62 [1,22; 2,14] p = 0,0008		
Abdominale Schmerzen (AP)					
Tagesdurchschnittlicher AP Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	35/128 (27,3)	20/137 (14,6)	RR: 1,87 [1,14; 3,06] p = 0,0130		
AP (Verringerung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	71/137 (52,0)	RR: 1,20 [0,98; 1,48] p = 0,0795		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Mukosaheilung				
Endoskopisches Ansprechen	58/128 (45,4)	31/137 (22,6)	RR: 1,96 [1,37; 2,81] p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Endoskopische Remission	38/128 (29,7)	23/137 (16,8)	RR: 1,75 [1,10; 2,77] p = 0,0173	
Ulcusfreie Endoskopie	33/128 (25,8)	20/136 (14,7)	RR: 1,78 [1,08; 2,94] p = 0,0239	
Tiefe Remission	29/128 (22,7)	14/137 (10,2)	RR: 2,23 [1,23; 4,03] p = 0,0082	
Hospitalisierung				
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	4/128 (3,1)	8/137 (5,8)	RR: 0,54 [0,17; 1,75] p = 0,3037	Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	8/128 (6,3)	13/137 (9,5)	RR: 0,65 [0,28; 1,52] p = 0,3227	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i>				
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	80/128 (62,5)	70/137 (51,4)	RR: 1,17 [0,94; 1,46] p = 0,1547	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Gesamtscores gegenüber Baseline	106	105	MWD: 14,61 [6,86; 22,35] p = 0,0003 Hedges' g: 0,46 [0,19; 0,74] p = 0,0009	
IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	89/128 (69,5)	77/137 (55,8)	RR: 1,23 [1,01; 1,49] p = 0,0421	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Darmsymptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 4,70 [2,30; 7,10] p = 0,0002 Hedges' g: 0,48 [0,203; 0,75] p = 0,0006	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	84/128 (65,5)	69/137 (50,7)	RR: 1,25 [1,02; 1,54] p = 0,0356	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores Sozialfunktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,88 [1,31; 4,44] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0013	
IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	77/128 (60,2)	76/137 (55,1)	RR: 1,07 [0,87; 1,32] p = 0,5238	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores systemische Symptome gegenüber Baseline	106	105	MWD: 2,06 [0,65; 3,47] p = 0,0044 Hedges' g: 0,36 [0,09; 0,63] p = 0,0098	
IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	68/128 (53,1)	62/137 (45,5)	RR: 1,14 [0,89; 1,47] p = 0,3037	
Ergänzend: Veränderung des IBDQ Subscores emotionale Funktion gegenüber Baseline	106	105	MWD: 5,01 [1,83; 8,20] p = 0,0022 Hedges' g: 0,39 [0,11; 0,66] p = 0,0054	
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)	68/128 (53,1)	36/137 (26,3)	RR: 1,96 [1,41; 2,71] p < 0,0001	
Short Form-36 (SF-36)				
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	31/128 (24,6)	20/137 (14,6)	RR: 1,69 [1,02; 2,80] p = 0,0435	
Ergänzend: Veränderung des SF-36 PCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 3,33 [1,51; 5,16] p = 0,0004 Hedges' g: 0,45 [0,18; 0,72] p = 0,0012	
SF-36 MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	25/128 (19,6)	23/137 (17,0)	RR: 1,12 [0,67; 1,87] p = 0,6747	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
Ergänzend: Veränderung des SF-36 MCS gegenüber Baseline	104	107	MWD: 0,84 [-1,62; 3,30] p = 0,5034	
Verträglichkeit				
Gesamtraten				
UE	97/128 (75,8)	95/137 (69,3)	RR: 1,09 [0,94; 1,27] p = 0,2406	Zusatznutzen/ Schaden nicht belegt
SUE	10/128 (7,8)	17/137 (12,4)	RR: 0,63 [0,30; 1,32] p = 0,2223	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	17/128 (13,3)	20/137 (14,6)	RR: 0,91 [0,50; 1,66] p = 0,7574	
UE, die zum Tod führten	0/128 (0,0)	0/137 (0,0)	RR: NA [NA; NA] p = NA	
UE, die zum Therapieabbruch führten	2/128 (1,6)	6/137 (4,4)	RR: 0,36 [0,07; 1,74] p = 0,2017	
UESI jeglichen Schweregrads	22/128 (17,2)	21/137 (15,3)	RR: 1,12 [0,65; 1,94] p = 0,6818	
Schwerwiegende UESI	4/128 (3,1)	5/137 (3,6)	RR: 0,86 [0,24; 3,12] p = 0,8140	
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	5/128 (3,9)	7/137 (5,1)	RR: 0,76 [0,25; 2,35] p = 0,6390	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%) bzw. Anzahl der Patienten (N)		Effektschätzer: Risankizumab versus Ustekinumab [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Risankizumab	Ustekinumab		
<p>Für binäre Endpunkte werden die Anzahl der Patienten in der Analyse sowie die Anzahl und der Anteil der Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm dargestellt. Der Effektschätzer für binäre Endpunkte ist das RR. Für kontinuierliche Endpunkte wird die Anzahl der Patienten dargestellt, die in die Analyse eingehen. Der Effektschätzer für kontinuierliche Endpunkte ist die MWD sowie Hedges' g.</p> <p>Bei den Ergebnissen der klinischen Remission, dem klinischen Ansprechen/Symptomatik, der Mukosaheilung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR größer Eins einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen des klinischen Ansprechens/Symptomatik stellen MWD und Hedges' g kleiner Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellen MWD und Hedges' g größer Null einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen zur Hospitalisierung und Verträglichkeit stellt ein RR kleiner Eins einen Vorteil von Risankizumab dar.</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Population A (Fragestellung 1)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	nein
	Population B (Fragestellung 2)	
	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	ja, erheblich (Anhaltspunkt)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. MC: Morbus Crohn		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Nachfolgend wird der Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der Zusammenschau der Ergebnisse abgeleitet.

Morbidität

Klinische Remission

Der Bedarf an neuen hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist hoch. Eine MC-Therapie soll neben

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten sowie Schädigungen des Darms verhindern. Ein Haupttherapieziel für die Behandlung von MC ist daher die Remission (klinische Remission sowie steroidfreie klinische Remission). Es steht aktuell keine langfristige Therapie zur Verfügung, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patienten eine ausreichende langanhaltende Remission erreichen.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine rasche klinische sowie steroidfreie klinische Remission und damit dieses für die Patienten so wichtige Therapieziel. Dieser Vorteil zeigt sich sowohl anhand des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) als auch anhand des patientenberichteten Endpunktes (Patient Reported Outcomes, PRO)-2.

Zu Beginn der Studie hatten die meisten Patienten eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik, weswegen die klinische Remission als schwerwiegendes/schweres Symptom/Folgekomplikation eingestuft werden kann. Damit liegt für die klinische sowie steroidfreie klinische Remission, erhoben anhand des CDAI und PRO-2 im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) vor und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die (steroidfreie) klinische Remission.

Steroidfreiheit

Unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden treten schwere Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose, Katarakte auf und es besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko. Auch kann die Anwendung von Kortikosteroiden bei Patienten zu einer Steroidabhängigkeit oder zu einem steroidrefraktären Verlauf führen. Daher ist es für Patienten äußerst wichtig, den Einsatz von Kortikosteroiden zu begrenzen, um kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen zu reduzieren, und wiederholte Zyklen dieser Medikamente zu vermeiden. Durch eine Steroidfreiheit können diese Nebenwirkungen verhindert werden.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine Steroidfreiheit und damit dieses für die Patienten so wichtige Therapieziel.

Durch eine Steroidfreiheit können schwere kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen verhindert werden, sodass die Ergebnisse zur Steroidfreiheit im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung darstellen. Dies begründet die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **geringen Zusatznutzen** für den Endpunkt Steroidfreiheit.

Klinisches Ansprechen/Symptomatik

Die Belastung der MC-Patienten durch körperliche Symptome, wie abdominale Schmerzen, Stuhldrang und Diarrhö ist groß. Diarrhö, abdominale Schmerzen und Stuhldrang sind Symptome, die von mehr als 50 % der Patienten mit dem größten Einfluss auf den Alltag und die Lebensqualität bewertet werden. Die Verringerung dieser Symptome stellt daher einen großen patientenrelevanten Vorteil dar. Die Verwendung des CDAI und des PRO-2 zur Messung des klinischen Ansprechens erlaubt eine zusammenfassende Beurteilung der Symptome (Stuhlfrequenz [SF] und abdominale Schmerzen [AP]) und somit eine direkte Beurteilung der Behandlung und damit die Erfassung dieses wichtigen Therapieziels.

Unter der Behandlung mit Risankizumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile bezüglich des klinischen Ansprechens erhoben anhand des CDAI und PRO-2 sowie anhand der Verringerung der Symptome Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen.

Zu Beginn der Studie hatten die meisten Patienten eine hohe Belastung durch abdominale Schmerzen und Durchfall, weswegen das klinische Ansprechen/Symptomatik als schwerwiegendes/schweres Symptom/Folgekomplikation eingestuft werden kann. Die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen/Symptomatik stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für das klinische Ansprechen/Symptomatik.

Mukosaheilung

Die Mukosaheilung begünstigt die Prognose der MC-Erkrankung und hat einen entscheidenden Einfluss auf das Langzeitergebnis von MC-Patienten, indem sie die Rückfallraten, schwerwiegende Komplikationen wie Hospitalisierungen und die Notwendigkeit von Operationen verringert und mit einer verminderten Schubhäufigkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einhergeht. Derzeitig zugelassene Biologika erreichen nur bedingt eine Mukosaheilung, daher besteht ein therapeutischer Bedarf an Therapien, die eine Mukosaheilung bewirken.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant mehr Patienten über alle Operationalisierungen hinweg eine endoskopische Heilung (Mukosaheilung) und damit dieses für die Patienten zunehmend wichtige Therapieziel.

Zu Beginn der Studie hatten die meisten Patienten eine hohe Krankheitsaktivität mit schwerer Symptomatik, weswegen die Mukosaheilung als schwerwiegendes/schweres Symptom/Folgekomplikation eingestuft werden kann. Die Ergebnisse zur Mukosaheilung stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine langfristige Freiheit schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) der Erkrankung und somit für die Patienten eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

begründet die Ableitung eines **Hinweises** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** für die Mukosaheilung.

Hospitalisierung

Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte zum Analysezeitpunkt des Interim Lock 1 ein numerischer Vorteil bezogen auf die Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt sowie jegliche Ursache) gegenüber Ustekinumab gezeigt werden. Daher kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorie Hospitalisierung festgestellt werden. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV kann zum Analysezeitpunkt des Interim Lock 1 **kein Zusatznutzen** im Endpunkt Hospitalisierung festgestellt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind Patienten mit MC in ihrer Lebensqualität erheblich beeinträchtigt. Da es bisher keine Heilung gibt, sind MC-Patienten oftmals ein Leben lang diesen Beeinträchtigungen ausgesetzt. Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein Haupttherapieziel für die Behandlung des MC dar.

Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten mehr Patienten eine Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ] und Short Form [SF]-36) als unter der Behandlung mit Ustekinumab und damit dieses für die Patienten so wichtige Therapieziel.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand der IBDQ sowie des SF-36 zu Woche 24, stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines **Anhaltspunkts** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Verträglichkeit

Hinsichtlich der Verträglichkeit (einschließlich UE, die zum Tod führten) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Behandlung mit Risankizumab und der Behandlung mit Ustekinumab.

Es kann weder ein Vor- noch ein Nachteil für die Kategorien Verträglichkeit und Mortalität festgestellt werden. Im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV zum Analysezeitpunkt des Interim Lock 1 kann **kein Zusatznutzen** in den Endpunktkategorien Verträglichkeit und Mortalität festgestellt werden.

Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ergeben sich unter der Behandlung mit Risankizumab zahlreiche statistisch signifikante Vorteile für eine Behandlung mit Risankizumab im direkten Vergleich zur ZVT Ustekinumab (Tabelle 1-9). In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Risankizumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung auf und damit verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten langfristigen Therapiezielen, wie z. B. klinische Remission, steroidfreie klinische Remission, Normalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Mukosaheilung. Auch die besonders belastende Symptomatik der Stuhlfrequenz und abdominalen Schmerzen wurde unter der Behandlung mit Risankizumab deutlich verbessert. Zudem konnten deutlich mehr Patienten unter Risankizumab eine Schmerzfreiheit (AP = 0) sowie eine Steroidfreiheit zu Woche 24 erreichen.

Mit Risankizumab kann somit eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung sowohl unter Berücksichtigung der klinischen als auch der endoskopischen Remission (Mukosaheilung) erzielt werden. Der Vielzahl an positiven Effekten von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität stehen dabei keine negativen Effekte gegenüber. Das Verträglichkeitsprofil von Risankizumab ist vergleichbar mit dem von Ustekinumab.

Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und seiner guten Verträglichkeit bietet Risankizumab einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von MC-Patienten und patienten- und therapierelevante Ziele können durch Risankizumab in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erreicht werden. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab, dem ersten selektiven IL-23-Inhibitor, maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei und stellt eine Sprunginnovation für die Patienten mit MC dar.

In der Gesamtschau zeigt sich für Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Fragestellung 2, Population B) im Vergleich zu Ustekinumab zum Analysezeitpunkt des Interim Lock 1 ein **Anhaltspunkt** für einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der RCT SEQUENCE

Positive Effekte (statistisch signifikante Effekte)	Negative Effekte (statistisch signifikante Effekte)
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Steroidfreiheit: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen • Klinisches Ansprechen/Symptomatik: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Mukosaheilung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen 	-
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Risankizumab sind erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Diese Patienten werden, durch Vorgabe des G-BA, in die folgenden zwei Populationen eingeteilt:

- Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.
- Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

MC zählt zu den CED, wobei die Entzündung in allen Bereichen des Gastrointestinaltrakts vom Mund bis zum Anus auftreten kann. Die Erkrankung geht im Langzeitverlauf häufig mit Komplikationen wie z. B. Bildung von Fisteln, Abszessen und Stenosen einher und führt somit zu einer irreversiblen Schädigung. Die Erkrankung belastet die Patienten nicht nur physisch durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue, sondern beeinträchtigt auch die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen der Betroffenen, sowie die Fähigkeit den Lebensalltag zu bewältigen stark. Eine MC-Therapie soll neben der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptomkontrolle auch die Progression der Erkrankung langfristig aufhalten, Schädigungen des Darms verhindern, die Lebensqualität normalisieren sowie Mukosaheilung erreichen.

Eine langanhaltende Remission wird trotz bisher verfügbarer Therapieoptionen nicht ausreichend erreicht; ein hoher Anteil der Patienten spricht nur unzureichend auf die vorhandenen Therapien an bzw. verliert das Ansprechen. Auch die bisher zugelassenen Biologika (TNF-, Integrin- und Interleukin (IL)-12/-23-Inhibitoren) erreichen nur bedingt eine Mukosaheilung. Die genannten Limitationen zeigen deutlich, dass weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen besteht. Die Zulassung von Risankizumab trägt aufgrund eines neuen Wirkprinzips (IL-23-Inhibitor) maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei. Die Behandlung mit Risankizumab führt bei guter Verträglichkeit zu einer anhaltenden Kontrolle der Erkrankung sowohl unter Berücksichtigung der klinischen als auch der endoskopischen Remission (Mukosaheilung¹).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation	27.025 (18.818 – 35.233)
	Population A	16.323 (11.366 – 21.281)
	Population B	10.702 (7.452 – 13.952)
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn</p>		

¹ Anhand der endoskopischen Remission kann die Mukosaheilung beurteilt werden. Die Mukosaheilung gewinnt zunehmend an Bedeutung, da sie den Verlauf von MC begünstigt, indem sie Rückfallraten, Hospitalisierungsraten und die Notwendigkeit von Operationen verringert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Population A	Nicht belegt	16.323 (11.366 – 21.281)
		Population B	Erheblich (Anhaltspunkt)	10.702 (7.452 – 13.952)
<p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; MC: Morbus Crohn</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zielpopulation (Population A/B)	n. a ^b
<p>Zielpopulation: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers sind die für die Indikation notwendigen Darreichungsformen 600 mg Konzentrat und 360 mg Patrone noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar.</p> <p>MC: Morbus Crohn</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Adalimumab	Population A/B	12.536,09 € ^b
				24.918,16 € ^c
		Infliximab ^d	Population A/B	19.033,87 € ^e
				37.175,42 € ^f
		Ustekinumab	Population A/B	22.089,83 € ^g
				33.391,61 € ^h
		Vedolizumab	Population A/B	15.468,08 € ⁱ
				16.315,79 € ^j
				32.631,56 € ^k

Population A: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Population B: Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Dosierung von 40 mg s.c. alle 2 Wochen.

c: Dosierung von 40 mg s.c. wöchentlich bzw. 80 mg s.c. alle 2 Wochen.

d: Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch s.c. angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsgeregelte i.v. Infusionstherapie.

e: Dosierung von 5 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen.

f: Dosierung von 10 mg i.v. pro kg Körpergewicht alle 8 Wochen.

g: Dosierung von 90 mg s.c. alle 12 Wochen.

h: Dosierung von 90 mg s.c. alle 8 Wochen.

i: Dosierung von 108 mg s.c. alle 2 Wochen.

j: Dosierung von 300 mg i.v. alle 8 Wochen.

k: Dosierung von 300 mg i.v. alle 4 Wochen.

i.v.: Intravenös; MC: Morbus Crohn; s.c.: Subkutan

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der FI)

Dieses Arzneimittel ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Skyrizi indiziert ist, vorgesehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8, gefolgt von 360 mg als subkutane Injektion in Woche 12 und danach alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und übergewichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Skyrizi durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Skyrizi zur Behandlung von Morbus Crohn bei Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Risankizumab sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose [TB], siehe Abschnitt 4.4 der FI).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Rückverfolgbarkeit, Infektionen, TB, Impfungen, Überempfindlichkeit sowie sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden. Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. Wechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika, wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

Risankizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.